

Transdermale Arzneimittelzubereitungen mit Wirkstoffkombinationen zur Behandlung der Parkinson-Krankheit.

5 Die Erfindung betrifft transdermal verabreichbare Arzneimittelzubereitungen zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, wobei diese Zubereitungen eine Kombination von mindestens zwei für die Parkinson-Therapie geeignete Wirkstoffe enthalten. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer  
10 solchen Wirkstoffkombination zur Herstellung eines transdermal verabreichbaren Arzneimittels zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, sowie die therapeutische Behandlung von Parkinson-Patienten durch transdermale Verabreichung einer der genannten Arzneimittelzubereitungen.

15 Zur medikamentösen Therapie der Parkinson-Krankheit werden derzeit Wirkstoffe aus folgenden Gruppen eingesetzt: Anti-Parkinson-Mittel mit dopaminerger Wirkung, insbesondere L-Dopa und Dopaminrezeptor-Agonisten; zentral wirksame Anticholinergika (Muscarinrezeptor-Antagonisten); Monoaminoxidase-Hemmer; NMDA-Antagonisten; beta-Sympatholytica.  
20 Daneben wird auch die Verabreichung von Sympathomimetika aus der Gruppe der Phenylethylamin-Derivate (z. B. Ecstasy = MDMA) in Erwägung gezogen, da bei einzelnen Parkinson-Patienten, die nach langdauernder Anwendung von L-Dopa unter Dyskinesien leiden, eine Besserung der Symptomatik beobachtet wurde.

Wirksamstes und wichtigstes Parkinson-Medikament ist L-Dopa  
30 (Levodopa), das fast ausschließlich oral verabreicht wird, bevorzugt in Kombination mit Decarboxylasehemmern (z. B. Benserazid, Carbidopa) oder Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (z. B. Entacapon). Allerdings kommt es bei der Langzeit-Anwendung von L-Dopa zu Dyskinesien, Wirkungsfluktuationen und zu einem Wirkungsverlust. Aus diesem  
35 Grund wird angestrebt, die Dosierung von L-Dopa möglichst

gering zu halten oder zu Beginn der Therapie auf den Einsatz von L-Dopa ganz zu verzichten. Beispielsweise kann der Zeitpunkt für den Beginn einer obligaten L-Dopa-Gabe durch Verabreichung des Monoaminoxidase-Hemmstoffes L-Deprenyl (= Selegilin) hinausgezögert werden. Ebenso kann durch eine Begleittherapie mit Selegilin eine Dosiseinsparung von L-Dopa um 25-30 % ermöglicht werden. Ferner wurde beobachtet, daß insbesondere bei jüngeren Parkinson-Patienten durch frühzeitige Gabe von Selegilin das Auftreten der als sehr lästig empfundenen Dyskinesien unterdrückt werden kann.

Neben L-Dopa werden zur Therapie der Parkinson-Krankheit auch Dopamin-agonistisch wirkende Stoffe wie z. B. Lisurid, Bromocriptin, Pramipexol, Ropirinol, Rotigotin, Tergurid, Cabergolin, Apomorphin, Piribedil, PHNO (4-Propyl-9-hydroxynaphthoxazin) verwendet. Mit solchen dopaminerg wirkenden Stoffen kann der bei Parkinson-Kranken fehlende Transmitter Dopamin weitgehend substituiert werden.

Eine bedeutende Rolle für die Begleittherapie von Parkinson-Kranken kommt der Behandlung mit anticholinerg wirkenden Stoffen (Muscarinrezeptor-Antagonisten) zu, wodurch insbesondere der Tremor unterdrückt werden kann. In dieser Wirkstoffgruppe sind beispielsweise Biperiden, Trihexypenidyl, Procyclidin, Bornaprin, Metixen, Orphenadrin, Scopolamin, Atropin und andere Belladonna-Alkaloide, Benztropin und Nicotin von therapeutischer Bedeutung.

Für die Parkinson-Therapie geeignet ist ferner eine weitere Gruppe von Wirkstoffen, bei denen es sich um NMDA (N-methyl-D-aspartat)-Rezeptorantagonisten handelt; hierzu gehören z. B. Memantin und Amantadin. Diese Stoffe wirken mit L-Dopa synergistisch und ermöglichen es im Falle einer Kombinationstherapie, die L-Dopa-Dosis zu reduzieren. Insbesondere die Akinesie der Parkinson-Kranken kann durch die

zusätzliche Gabe von NMDA-Rezeptorantagonisten günstig beeinflusst werden.

Die Kombinationstherapie des Parkinsonismus ist allgemein  
5 eingeführt, und die daraus resultierenden vorteilhaften  
Wirkungen sind bekannt (z. B. E. Schneider, "Kombinierte  
Therapien"; in: "Neuro-Psychopharmaka", Bd. 5: Parkinson-  
mittel und Nootropika, S. 131-144; Hrsg. P. Riederer et  
al.; Springer Verlag, Wien, 1992). Grundsätzlich ist die  
10 Kombination oraler Medikamente jedoch nachteilig, da die zu  
einem bestimmten Zeitpunkt erzielte Wirkung von der eher  
zufälligen Eigenkinetik des Wirkstoffes nach oraler Resorp-  
tion als Einzeldosis abhängig ist. Da die in einer Wirk-  
stoffkombination enthaltenen Einzel-Wirkstoffe sich hin-  
15 sichtlich ihrer Halbwertszeiten und oralen Dosierungsinter-  
valle unterscheiden, kommt es nicht zu einer gleichmäßigen  
Exposition des Kranken mit den verschiedenen Wirkstoffen,  
sondern die relativen Wirkungen einer jeden Wirkstoffkompo-  
nente schwanken sehr stark, abhängig von den tageszeitli-  
20 chen Änderungen des Wirkstoffspiegel-Verlaufs.

Aufgrund dieser bekannten pharmakokinetischen Besonderhei-  
ten werden "fixe" Wirkstoffkombinationen innerhalb einer  
oralen Darreichungsform (z. B. Tablette mit Kombinations-  
25 wirkstoffen) von den Arzneimittelzulassungs-Behörden als  
sehr problematisch angesehen und nur in Ausnahmefällen zu-  
gelassen. Eine Kombinationstherapie wird deshalb in der Re-  
gel durch getrennte Verabreichung zweier oder mehrerer Mo-  
nosubstanzpräparate durchgeführt. Dies erfordert dann aber  
30 genau auf die einzelnen Halbwertszeiten dieser Einzelwirk-  
stoffe angepasste Dosierungsintervalle. Jedoch läßt sich  
auch in diesem Fall nicht vermeiden, daß die jeweiligen  
Wirkstoffkonzentrationen der einzelnen Wirkstoffe, insbe-  
sondere im Verhältnis zueinander, großen Schwankungen un-  
35 terliegen. Hinzu kommt, daß die genaue Einhaltung der Do-  
sierungsintervalle durch den Patienten oder das Pflegeper-

sonal nicht immer gewährleistet ist. Durch die Nichteinhaltung des Dosierungsschemas werden die vorteilhaften Wirkungen der Kombinationstherapie unter Umständen erheblich gemindert.

5 Ein weiterer Nachteil der oralen Kombinationstherapie ist, daß durch die gleichzeitige Gabe verschiedener Wirksubstanzen das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen erhöht wird. Diese Nebenwirkungen sind häufig auf das vorübergehende Auftreten von Plasma-Spitzenwerten kurz nach der oralen Verabreichung zurückzuführen.

Neben oralen Parkinson-Medikamenten sind auch transdermal verabreichbare Wirkstoffzubereitungen bekannt, beispielsweise für L-Dopa (Sudo et al.: Transdermal absorption of L-Dopa from hydrogel in rats; Eur. J. Pharm. Sci. 7 (1998), 67-71), Rotigotin (EP-A-1 256 339) und Deprenyl = Selegilin (EP-B-0 404 807).

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand darin, pharmazeutische Zubereitungen bereitzustellen, mit denen eine Kombinationstherapie zur Parkinson-Behandlung auf einfache und sichere Weise durchführbar ist, und die es ermöglichen, die oben genannten Nachteile zu vermeiden oder zu vermindern. Der Erfindung lag ferner die Aufgabe zugrunde, Verfahren für die medikamentöse Kombinationstherapie der Parkinson-Krankheit aufzuzeigen.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch transdermale Arzneimittelnzubereitungen gemäß Hauptanspruch, durch die Verwendung von Wirkstoffkombinationen zur Herstellung von transdermalen Arzneimitteln nach Anspruch 16 sowie durch Verfahren zur therapeutischen Behandlung der Parkinson-Krankheit nach Anspruch 18 gelöst werden, sowie durch die in den abhängigen Ansprüchen beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen.

Gemäß Hauptanspruch enthalten die erfindungsgemäßen transdermalen Arzneimittelzubereitungen eine Kombination von mindestens zwei Wirkstoffen, welche aus den folgenden Wirkstoffgruppen ausgewählt sind:

- 5 a) Dopamin-Agonisten und L-Dopa,
- b) Monoaminoxidase-Hemmer,
- c) Anticholinergika,
- d) NMDA-Rezeptor-Antagonisten,
- e) Sympathomimetika.

10

Mindestens zwei der Wirkstoffe gehören unterschiedlichen Wirkstoffgruppen an. Unter "Wirkstoffen" werden sowohl die einzelnen Wirkstoff-Verbindungen als solche verstanden (z. B. freie Wirkstoff-Basen), wie auch deren pharmazeutisch  
15 akzeptablen Salze und Additions-Salze (z. B. Säure-Additionssalze). Des weiteren bezieht sich der Begriff "Wirkstoff" gegebenenfalls sowohl auf das pharmakologisch wirksame bzw. stärker wirksame Enantiomer, als auch auf das entsprechende racemische Gemisch.

20

Im Gegensatz zur oralen Verabreichung einer Wirkstoff-Kombination, bei der die relativen Aktivitäten der Kombinationspartner aufgrund unterschiedlicher Halbwertszeiten Schwankungen unterworfen sind, kann bei transdermaler Gabe  
25 ein gleichsinniges Ansteigen und Absinken der Plasmaspiegel eingehalten werden. Da bei transdermaler Verabreichung das Auftreten von Plasmaspitzenwerten weitgehend vermieden wird und der zeitliche Verlauf der Plasmakonzentrationen im allgemeinen gleichmäßiger ist, sinkt das Nebenwirkungs-Risiko.  
30 Durch die gleichmäßigere Kinetik, insbesondere bei der Verwendung von transdermalen therapeutischen Systemen zur kontrollierten Verabreichung der Wirkstoffkombination, werden die vorteilhaften Wirkungen der kombinierten Wirkstoff-Verabreichung mit größerer Sicherheit erreicht als bei oraler  
35 Verabreichung. Insbesondere bei der Verwendung von transdermalen therapeutischen Systemen wird die Einhaltung der

vorgesehenen Dosierungsschemata erleichtert und sicherer gemacht.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß die Kombination von Wirkstoffen aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffgruppen, denen unterschiedliche Wirkmechanismen zugrunde liegen, zu einer überadditiven Kombination von Wirkungen beiträgt, und daß diese vorteilhaften Wirkungen durch eine kombinierte transdermale Gabe erzielt werden können. Dabei werden gleichmäßige und aufeinander abgestimmte Wirkstoffspiegel der einzelnen Wirkstoffkomponenten erhalten, wodurch die Sicherheit der Kombinationstherapie gewährleistet wird.

Ferner ist überraschenderweise jede einstellbare Zweierkombination von Wirkstoffen möglich (nach den im Hauptanspruch genannten Bedingungen), so daß für bestimmte Gruppen von Parkinson-Patienten eine adäquate medikamentöse Therapie ermöglicht werden kann, beispielsweise abhängig vom Krankheitsstadium oder der Art und dem Schweregrad der Symptome.

Die Gruppe der Dopamin-Agonisten umfaßt insbesondere die Wirkstoffe Lisurid, Bromocriptin, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotine, Tergurid, Cabergolin, Apomorphin, Piribedil, Pergolid und 4-Propyl-9-hydroxynaphthoxazin (PHNO).

Die Gruppe der Monoaminoxidase-Hemmer besteht vorzugsweise aus Monoaminoxidase-B(MAO-B)-selektiven Hemmstoffen, wobei Selegilin (= L-Deprenyl) besonders bevorzugt verwendet wird. Selegilin wird bevorzugt in Form seines Säureadditionssalzes verwendet, wobei insbesondere die Salze mit Halogenwasserstoffsäuren (z. B. Selegilin-Hydrochlorid) oder mit organischen Säuren (z. B. Selegilin-Citrat) in Betracht kommen. Selegilin ist besonders geeignet, weil es nicht nur ein hochwirksamer, selektiver und irreversibler MAO-B-Hemmstoff ist, sondern zusätzlich die Wiederaufnahme von Dopa-

min in catecholaminergen zentralen Neuronen hemmt und eine gewisse Schutzwirkung gegen die neurotoxischen Effekte von 6-OH-Dopamin ausübt. Die transdermale Verabreichung ist besonders vorteilhaft, da aufgrund der Umgehung des First-Pass-Metabolismus - im Vergleich zu entsprechenden oralen Dosen - deutlich höhere Plasmaspiegel erreicht werden können, bei deutlich verminderten Plasmakonzentrationen der Metaboliten (u. a. L-Amphetamin, Methamphetamin), welche als problematisch eingestuft werden.

Aus der Gruppe der Anticholinergika (Muscarinrezeptor-Antagonisten) kommen vorzugsweise folgende Wirkstoffe in Betracht: Bipreriden, Trihexyphenidyl, Procyclidin, Borna-  
prin, Metixen, Orphenadrin, Scopolamin, Atropin und andere  
Belladonna-Alkaloide, Benztropin und Nicotin.

Aus der Gruppe der NMDA-Rezeptor-Antagonisten kommen bevorzugt Memantin und Amantadin in Betracht.

Die Gruppe der Sympathomimetika enthält insbesondere Wirkstoffe aus der Gruppe der Phenylethylamin-Derivate, wobei 3,4-Methylen-dioxy-methamphetamin (= MDMA = "Ecstasy") besonders bevorzugt wird.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen entweder

a) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoamin-oxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten,

oder

b) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoamin-oxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit L-Dopa,

oder

c) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoamin-oxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombi-

nation mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten und in Kombination mit L-Dopa.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß eine erfindungsgemäße transdermale Arzneimittelzubereitung eine Kombination von zwei Wirkstoffen enthält, und zwar vorzugsweise

- a) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem Monoaminoxidase-B-Hemmer, insbesondere Selegilin, oder
- b) eine Kombination aus L-Dopa und einem Monoaminoxidase-B-Hemmer, insbesondere Selegilin, oder
- c) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem anticholinergisch wirkenden Stoff, oder
- d) eine Kombination aus L-Dopa und einem anticholinergisch wirkenden Stoff, oder
- e) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, oder
- f) eine Kombination aus einem L-Dopa und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Arzneimittelzubereitungen Kombination von drei Wirkstoffen enthalten, vorzugsweise

- a) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten oder L-Dopa, einem anticholinergisch wirkenden Stoff und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, oder
- b) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten oder L-Dopa, einem anticholinergisch wirkenden Stoff und einem Monoaminoxidase-B-Hemmstoff, insbesondere Selegilin.

Bei einer derartigen Dreier-Kombination ist der Dopamin-Agonist für die Grund-Therapie der Parkinson-Krankheit verantwortlich, während der anticholinergisch wirkende Stoff den Tremor günstig beeinflussen kann und mit dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten eine zusätzliche Verbesserung der Aki-



nesie erreicht werden kann. Die (zusätzliche) Gabe von Selegilin hat gleichzeitig positive Effekte auf die Verhinderung des Fortschreitens der Krankheit, außerdem wird die erforderliche Dopamin-Agonist-Dosis vermindert.

5

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält eine erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung eine Kombination von Selegilin mit einem Dopamin-Agonisten aus der Ropirinol, Pramipexol und Rotigotin umfassenden Gruppe. Die  
10 Kombination aus Selegilin und Rotigotin wird dabei besonders bevorzugt.

Des weiteren ist es vorteilhaft, wenn eine der vorstehend beschriebenen Arzneimittelzubereitungen, insbesondere eine  
15 L-Dopa enthaltende Kombination, zusätzlich mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und Decarboxylase-Hemmer umfaßt, wobei Entacapon, Benserazid und Carbidopa besonders bevorzugt sind.

20

Insbesondere zur Behandlung des Parkinson-bedingten Tremors kann es vorteilhaft sein, wenn eine erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung zusätzlich mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Beta-Blocker enthält, vorzugsweise aus  
25 der Propranolol, Timolol, Pindolol und Atenolol umfassenden Gruppe.

Die erfindungsgemäßen transdermalen Arzneizubereitungen können in verschiedenartigen, dem Fachmann bekannten Formulierungen hergestellt werden, welche eine transdermale,  
30 systemische Wirkstoffverabreichung ermöglichen, beispielsweise auch als Salbe oder Gel. Vorzugsweise sind die Arzneizubereitungen als transdermale therapeutische Systeme (TTS) formuliert; der Aufbau solcher Systeme und die hierfür geeigneten Formulierungshilfsstoffe und sonstigen Mate-  
35 rialien sind dem Fachmann bekannt. Transdermale therapeuti-

sche Systeme ermöglichen die kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, mit vorherbestimmbarer Freisetzungsrate innerhalb eines gegebenen Zeitraums.

5 Es hat sich gezeigt, daß TTS aufgrund dieser speziellen Eigenschaften besonders für die Verabreichung von Wirkstoffkombinationen bei der Behandlung von Parkinson-Kranken geeignet sind, da der zeitliche Verlauf der Plasmaspiegel der einzelnen Wirkstoffkomponenten wesentlich gleichmäßiger ist  
10 als bei oraler Verabreichung und demzufolge geringere Nebenwirkungen verursacht werden. Zudem wird durch die Verwendung von Wirkstoffkombinations-TTS das Problem der Einhaltung der Dosierungsintervalle erheblich verringert, zum einen, weil durch Applikation eines einzigen TTS zwei oder  
15 mehrere Wirkstoffe zusammen verabreicht werden können, zum andern, weil ein TTS im typischen Fall über einen Applikationszeitraum von ca. 6 bis 48 h auf der Haut des Patienten verbleiben kann. Beispielsweise könnte eine Behandlung in der Weise erfolgen, daß ein Wirkstoffkombinations-TTS ein-  
20 mal täglich oder an jedem zweiten Tag erneuert wird. Dadurch wird die Anwendung erheblich vereinfacht, verglichen mit der oralen Kombinationstherapie mit Monosubstanzpräparaten.

25 Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen TTS als auf der Haut haftklebende Wirkstoffpflaster formuliert; die Wirkstoffkombination ist, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, in einem Wirkstoffreservoir enthalten, das entweder vom Matrix-Typ ist oder beutelförmig gestaltet ist. Der  
30 Aufbau der TTS umfaßt zusätzlich eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht sowie eine ebenfalls wirkstoffundurchlässige, abziehbare Schutzfolie.

Das erwähnte beutelförmige Reservoir ist mit einer flüssigen, hochviskosen, halbfesten oder thixotropen Matrix gefüllt; insbesondere kann es als Gel formuliert sein. Die

der Haut abgewandte Beutelrückseite muß dabei wirkstoffundurchlässig, die der Haut zugewandte Seite wirkstoffdurchlässig sein. Optional kann eine wirkstoffdurchlässige Membran (Steuermembran) die Steuerung der Wirkstofffreisetzung übernehmen. Hierfür geeignete Materialien und Hilfsstoffe sind dem Fachmann bekannt.

Besonders bevorzugt sind TTS, bei denen die Wirkstoffkombination in einer festen Matrix enthalten ist. Im einfachsten Fall kann ein erfindungsgemäßes TTS erhalten werden, indem eine der beschriebenen Wirkstoffkombinationen in einer Lösung von Matrix-Grundpolymeren grob (d. h. partikulär), kolloidal oder molekular dispergiert bzw. gelöst wird, und diese Mischung auf eine geeignete Unterlage - in der Regel eine silikonisierte thermoplastische Folie (die spätere Schutzschicht) - beschichtet wird. Nach Trocknen bzw. Abdampfen der Lösemittelanteile wird die erhaltene Schicht, welche das haftklebende Wirkstoffreservoir darstellt, mit einer weiteren Folie abgedeckt, welche die spätere Rückschicht des TTS darstellt. Aus diesem Laminat können anschließend durch Stanzen flächiger Gebilde TTS in der gewünschten geometrischen Form erhalten werden.

Als Rückschicht eignen sich vor allem Polyester, darüber hinaus aber auch nahezu beliebige andere hautverträgliche Kunststoffe, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Cellulose-derivate und viele andere mehr. Im Einzelfall kann die Rückschicht mit einer zusätzlichen Auflage versehen werden, z. B. durch Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid oder ähnlicher Stoffe, die dem Fachmann bekannt sind. Für die ablösbare Schutzfolie können dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, daß sie durch geeignete Oberflächenbehandlung, wie z. B. Silikonisierung, ablösbar ist.

Geeignete Basis-Polymere für die Herstellung des/der Matrixschicht(en) sind vor allem Polymere auf Basis von Acrylsäure und deren Ester, Polyacrylaten, Isobutylen, Ethylen-  
5 Vinylacetat, Kautschuken, Mischungen aus Kautschuken und Harzen, Cellulose-Derivaten, insbesondere Methyl- und Ethylcellulosen, Styrol-Dien-Copolymeren, Synthesekautschuken, Silikon-Haftklebern oder Heißschmelzklebern. Mit Vorteil können auch geeignete Mischungen der genannten Polymere  
10 zum Einsatz kommen. Unter den Begriff "Heißschmelzkleber" fallen alle Kleber, die nicht durch Lösemittel, sondern durch Schmelzen bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise im Bereich von 60-200 °C verflüssigt werden. Als Heißschmelzkleber eignen sich z. B. Mischungen aus Estern  
15 des hydrierten Kolophoniums mit Cellulosederivaten.

Die erfindungsgemäßen TTS können optional weitere Hilfsstoffe enthalten, insbesondere aus den Gruppen der Hautpermeationsverstärker, Weichmacher, Klebrigmacher, pH-Regulatoren und Antioxidantien.  
20

Als permeationsfördernde Stoffe eignen sich vor allem Stoffe aus den Gruppen der Fettalkohole, Fettsäuren, Polyoxyethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenfettsäureester, Fettalkoholester und Fettsäureester, insbesondere Sorbitan-  
25 monolaurat oder Ester von langkettigen Fettsäuren mit Methyl-, Ethyl- oder Isopropylalkohol, oder Ester von Fettalkoholen mit Essigsäure oder Milchsäure. Auch Stoffe wie Ölsäurediethanolamin kommen in Betracht. Der Mengenanteil dieser Stoffe beträgt 0,1 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise von 1  
30 bis 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffmatrix.

Bei der Herstellung von TTS, welche eine bevorzugte Wirkstoffkombination mit dem Wirkstoff Selegilin enthalten,  
35 kann nach den in den US-Patenten 5,462,746 und 5,902,601 beschriebenen Verfahren vorgegangen werden. Selegilin-Base

ist flüssig und bei Raumtemperatur leicht flüchtig, wodurch die Herstellung von TTS erschwert wird. Das nicht flüchtige Hydrochlorid des Selegilin ist wegen der schlechteren Hautgängigkeit weniger geeignet.

5 Nach US 5,462,746 wird Selegilin-Hydrochlorid mit einer Lösung der Matrix-Grundpolymere (z. B. Haftkleberpolymere) vermischt und diese Mischung auf eine Unterlage beschichtet. Die getrocknete Schicht wird mit einer zweiten Matrixschicht bedeckt, die basische Gruppen enthält, welche in  
10 der Lage sind, die freie Base aus dem Wirkstoffsaltz freizusetzen.

Nach US 5,902,601 (oder DE-A 43 32 094) werden die Matrix-Grundpolymere in dem flüssigen, leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoff gelöst und auf eine Unterlage beschichtet.  
15 Auf diese Schicht werden eine oder mehrere weitere Matrixschichten laminiert, welche keinen derartigen leicht flüchtigen Stoff enthalten. Durch Migration des Wirk- oder Hilfsstoffs in die weitere(n) Matrixschicht(en) wird eine insgesamt scherstabile Wirkstoffmatrix erhalten.

20 Die Erfindung erfaßt somit auch TTS, die durch Laminieren von mindestens zwei Schichten, welche jeweils mindestens einen Wirkstoff enthalten, hergestellt sind, wobei für die Herstellung einer ersten Schicht ein leicht flüchtiger Wirk- oder Hilfsstoff (z. B. Selegilin-Base) als Lösemittel  
25 für das Matrixgrundmaterial verwendet wird, und wobei diese Schicht auf eine zweite Schicht laminiert wird, welche ohne Verwendung eines leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoffes hergestellt ist, und wobei durch die diffusive Migration des leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoffes in die ge-  
30 nannte zweite Schicht ein scherstabiler Verbund und eine einheitlich erscheinende Matrix erhalten wird.

Die genannten mindestens zwei Wirkstoffe der Wirkstoffkombination können in derselben Matrix-Schicht des Wirkstoffreservoirs enthalten sein. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die einzelnen Wirkstoffe die-  
35

ser Kombination, mindestens aber mindestens zwei Wirkstoffe der Wirkstoffkombination, in unterschiedlichen Schichten oder Kompartimenten des TTS enthalten sind.

5 Die erfindungsgemäßen TTS weisen vorzugsweise eine Flächen-  
größe im Bereich von 5 bis 50 cm<sup>2</sup> auf; der gesamte Wirk-  
stoffgehalt, bezogen auf das wirkstoffhaltige Reservoir,  
beträgt vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 10  
Gew.-%. Die Wirkstoff-Freisetzungsrate beträgt vorzugsweise  
10 mindestens 0,1 mg/cm<sup>2</sup>d; die freigesetzte Tagesdosis, bezo-  
gen auf die Wirkstoffkombination, liegt im Bereich von ca.  
0,1 mg bis 50 mg. Freisetzungsrate und Tagesdosis können  
für die einzelnen Komponenten unterschiedlich hoch einge-  
stellt sein, je nach beabsichtigter therapeutischer Wir-  
15 kung.

Die erfindungsgemäßen TTS ermöglichen die kontrollierte,  
gleichbleibende Abgabe einer Wirkstoffkombination über ei-  
nen Zeitraum im Bereich von vorzugsweise 0,5 bis 7 Tagen,  
insbesondere 1 bis 3 Tagen.

20 Die Erfindung erstreckt sich ferner auf die Verwendung ei-  
ner Kombination von mindestens zwei Anti-Parkinson-Wirk-  
stoffen, wie oben definiert, zur Herstellung von transder-  
mal verabreichbaren Arzneimitteln, insbesondere TTS, die  
25 für die Behandlung der Parkinson-Krankheit geeignet sind.

Des weiteren werden durch die Erfindung auch Verfahren zur  
therapeutischen Behandlung von Parkinson-Patienten aufge-  
zeigt; diese Verfahren beruhen darauf, daß einer von dieser  
30 Krankheit betroffenen Person eine Wirkstoffkombination, wie  
oben definiert, auf transdermale Weise verabreicht wird.  
Bevorzugt wird diese Wirkstoffkombination in Form von TTS  
verabreicht, welche in bestimmten Zeitintervallen (z. B.  
2-mal täglich, täglich, an jedem 2. Tag, usw.) erneuert  
35 werden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß die einzelnen Wirkstoffkomponenten der Wirkstoffkombination mittels zweier oder mehrerer TTS verabreicht werden, die  
5 einzeln auf die Haut des zu behandelnden Patienten appliziert werden, und von denen ein jedes mindestens einen Wirkstoff der Wirkstoffkombination enthält.

Durch die vorliegende Erfindung wird die Kombinationstherapie des Parkinson-Syndroms einfacher und sicherer gemacht,  
10 und es werden zusätzliche und vielfältigere Anwendungsmöglichkeiten eröffnet.

## Ansprüche

1. Transdermale Arzneimittelzubereitung zur Behandlung  
5 der Parkinson-Krankheit, dadurch gekennzeichnet, daß sie  
eine Kombination von mindestens zwei Wirkstoffen enthält,  
welche aus den folgenden Wirkstoffgruppen ausgewählt sind:

- a) Dopamin-Agonisten und L-Dopa,
- b) Monoaminoxidase-Hemmer,
- 10 c) Anticholinergika,
- d) NMDA-Rezeptor-Antagonisten,
- e) Sympathomimetika;

wobei mindestens zwei der Wirkstoffe unterschiedlichen  
Wirkstoffgruppen angehören.

15

2. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch ge-  
kennzeichnet, daß die Gruppe der Dopamin-Agonisten Lisurid,  
Bromocriptin, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotine, Tergurid,  
Cabergolin, Apomorphin, Piribedil, Pergolid und 4-Propyl-9-  
20 hydroxynaphthoxazin (PHNO) umfaßt.

3. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, da-  
durch gekennzeichnet, daß die Gruppe der Monoaminoxidase-  
Hemmer aus Monoaminoxidase-B-selektiven Hemmstoffen be-  
steht, wobei Selegilin besonders bevorzugt ist.

25

4. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis  
3, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe der Anticholin-  
ergika folgende Wirkstoffe umfaßt: Bipreriden, Trihexyphe-  
nidyl, Procyclidin, Bornaprin, Metixen, Orphenadrin, Scopo-  
30 lamin, Atropin und andere Belladonna-Alkaloide, Benztropin  
und Nicotin.

5. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden  
35 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe der NMDA-  
Rezeptor-Antagonisten Memantin und Amantadin umfaßt.



6. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe der Sympathomimetika Wirkstoffe aus der Gruppe der Phenylethylamin-Derivate umfaßt, wobei 3,4-Methylenedioxyamphetamin besonders bevorzugt wird.
7. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie entweder
- 10 a) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoaminoxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten,
  - oder
  - 15 b) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoaminoxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit L-Dopa,
  - oder
  - 20 c) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoaminoxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten und in Kombination mit L-Dopa enthält.
8. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von zwei Wirkstoffen enthält, vorzugsweise
- 25 a) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem Monoaminoxidase-B-Hemmer, insbesondere Selegilin, oder
  - b) eine Kombination aus L-Dopa und einem Monoaminoxidase-B-Hemmer, insbesondere Selegilin, oder
  - 30 c) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem anticholinergisch wirkenden Stoff, oder
  - d) eine Kombination aus L-Dopa und einem anticholinergisch wirkenden Stoff, oder
  - 35 e) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, oder

f) eine Kombination aus einem L-Dopa und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten.

5 9. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von drei Wirkstoffen enthält, vorzugsweise

a) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten oder L-Dopa, einem anticholinergisch wirkenden Stoff und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten,

10 oder

b) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten oder L-Dopa, einem anticholinergisch wirkenden Stoff und einem Monoaminoxidase-B-Hemmstoff, insbesondere Selegilin.

15 10. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von Selegilin mit einem Dopamin-Agonisten aus der Ropiridinol, Pramipexol und Rotigotin umfassenden Gruppe enthält, wobei die Kombination aus Selegilin und Rotigotin besonders  
20 bevorzugt wird.

11. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält, der aus der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und Decarboxylase-Hemmer  
25 umfassenden Gruppe ausgewählt ist, wobei Entacapon, Benserazid und Carbidopa besonders bevorzugt sind.

12. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden  
30 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Beta-Blocker enthält, vorzugsweise aus der Propranolol, Timolol, Pindolol und Atenolol umfassenden Gruppe.

13. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als transdermales therapeutisches System vorliegt, vorzugsweise in Form eines auf der Haut klebenden Wirkstoffpflasters.

5

14. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten mindestens zwei Wirkstoffe in unterschiedlichen Schichten oder Kompartimenten des transdermalen therapeutischen Systems  
10 enthalten sind.

15

15. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Laminieren von mindestens zwei Schichten, welche jeweils mindestens einen Wirkstoff enthalten, hergestellt ist, wobei für die Herstellung einer ersten Schicht ein leicht flüchtiger Wirk- oder Hilfsstoff als Lösemittel für das Matrixgrundmaterial verwendet wurde, und wobei diese Schicht auf eine  
20 zweite Schicht laminiert worden ist, welche ohne Verwendung eines leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoffes hergestellt ist, und wobei durch die diffusive Migration des leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoffes in die genannte zweite Schicht ein scherstabiler Verbund und eine einheitlich erscheinende Matrix erhalten wird.

25

16. Verwendung einer in den Ansprüchen 1 bis 12 definierten Wirkstoffkombination zur Herstellung eines transdermal verabreichbaren Arzneimittels zur Behandlung der Parkinson-Krankheit.

30

17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel als transdermales therapeutisches System formuliert wird.

18. Verfahren zur therapeutischen Behandlung einer an der Parkinson-Krankheit erkrankten Person, wobei dieser Person eine in den Ansprüchen 1 bis 12 definierte Wirkstoffkombination auf transdermalem Wege verabreicht wird.

5

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung der Wirkstoffkombination mittels eines transdermalen therapeutischen Systems, welches diese Kombination enthält, erfolgt.

10

20. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung der Wirkstoffkombination mittels zweier oder mehrerer transdermaler therapeutischer Systeme, von denen jedes mindestens einen Wirkstoff der Wirkstoff-

15

kombination enthält, erfolgt.

### Zusammenfassung

Transdermale Arzneimittelzubereitungen zur Behandlung der  
5 Parkinson-Krankheit enthalten eine Kombination von mindestens zwei Wirkstoffen, welche aus den folgenden Wirkstoffgruppen ausgewählt sind: Dopamin-Agonisten und L-Dopa, Monoaminoxidase-Hemmer, Anticholinergika, NMDA-Rezeptor-Antagonisten, Sympathomimetika; wobei mindestens zwei der  
10 Wirkstoffe unterschiedlichen Wirkstoffgruppen angehören.